

**EP 287465**  
**295.029usd**

4/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007660887 WPI Acc No: 1988-294819/198842

Related WPI Acc No: 1990-126513 XRAM Acc No: C88-130639

**New cyclic polyamine polyacetic acid derivs. - and complexes useful for NMR, x-ray and radiodiagnosis and radiotherapy**

Patent Assignee: GUERBET SA (GUER )

Inventor: BONNEMAIN B; DOUCET D; MEYER D; SCHAEFER M; PARIS D; SCHAEFER N

Number of Countries: 026 Number of Patents: 022

**Patent Family:**

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 287465	A	19881019	EP 88400895	A	19880413	198842 B
FR 2614020	A	19881021	FR 875288	A	19870414	198849
AU 8814611	A	19881020				198850
NO 8801567	A	19881107				198850
DK 8802027	A	19881015				198902
FI 8801708	A	19881015				198902
ZA 8802552	A	19881130	ZA 882552	A	19880412	198902
HU 47075	T	19890130				198912
PT 87216	A	19890512				198923
CN 8802139	A	19881026				198940
JP 1211573	A	19890824	JP 8889189	A	19880413	198940
DD 293113	A	19910822				199204
EP 287465	B1	19930127	EP 88400895	A	19880413	199304
IL 86059	A	19930114	IL 86059	A	19880413	199305
DE 3877799	G	19930311	DE 3877799	A	19880413	199311
			EP 88400895	A	19880413	
ES 2053779	T3	19940801	EP 88400895	A	19880413	199432
FI 93830	B	19950228	FI 881708	A	19880413	199513
NO 176839	B	19950227	NO 881567	A	19880412	199513
IE 62582	B	19950208	IE 881114	A	19880413	199518
US 5417960	A	19950523	US 88181056	A	19880413	199526
			US 89421592	A	19891016	
			US 91730050	A	19910715	
			US 94191461	A	19940203	
DK 170946	B	19960325	DK 882027	A	19880413	199618
JP 2675058	B2	19971112	JP 8889189	A	19880413	199750

Priority Applications (No Type Date): FR 875288 A 19870414; FR 8813585 A 19881014

Cited Patents: 2.Jnl.Ref; EP 124766; FR 2539996; WO 8204252; WO 8602352; EP 255471

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 287465 A F 27

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

EP 287465 B1 F 48 C07D-257/02

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

DE 3877799 G C07D-257/02 Based on patent EP 287465

ES 2053779 T3 C07D-257/02 Based on patent EP 287465

FI 93830 B C07D-257/02 Previous Publ. patent FI 8801708

NO 176839 B C07D-257/02 Previous Publ. patent NO 8801567

US 5417960 A 15 A61B-005/055 CIP of application US 88181056

Div ex application US 89421592

Cont of application US 91730050

Div ex patent US 5049667

DK 170946 B C07D-257/02 Previous Publ. patent DK 8802027

JP 2675058 B2 20 C07D-257/02 Previous Publ. patent JP 1211573

IL 86059 A C07D-255/00

IE 62582 B C07D-257/02

#### Abstract (Basic): EP 287465 A

Cyclic polyamine polyacetic acid derivs. of formula (I) and their salts and metal complexes are new:  $R = \text{CHR5COOH}$ ;  $R1 = (\text{CH2})_m\text{CHR6CHR7}$ ;  $R6 = 1\text{-}14\text{C alkyl, } 1\text{-}4\text{C hydroxyalkyl, } 1\text{-}4\text{C polyhydroxyalkyl}$  or a gp. of formula (II): where  $R11 = \text{A or } (\text{CH2})_t\text{YAY}(\text{CH2})_t$ ;  $\text{A} = 1\text{-}8\text{C alkylene, hydroxyalkylene, or polyhydroxyalkylene}$ ;  $\text{Y} = \text{CO or O}$ ;  $t = 1\text{-}4$ ;  $R7 = \text{H, } 1\text{-}14\text{C alkyl, } 1\text{-}4\text{C hydroxyalkyl or } 1\text{-}4\text{C polyhydroxyalkyl}$ ;  $m = 0 \text{ or } 1$ ;  $R2\text{-}R4 = (\text{CHR8})_p\text{CHR9}$ ;  $R8$  and  $R9$  are as defined for  $R7$ ;  $p = 1 \text{ or } 2$ ;  $n = 0\text{-}2$ ;  $R5$  is as defined for  $R7$ ;  $Z = 0 \text{ or NR10}$ ;  $R10 = \text{H, } 1\text{-}4\text{C alkyl, } 1\text{-}4\text{C hydroxyalkyl, } 1\text{-}4\text{C polyhydroxyalkyl, } \text{CHR5COOH}$  or a gp. of formula (III): ( $R12$  is as defined for A).

6 cpds. (I), including: 2,6-dimethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetra acetic acid (Ia) is claimed.

USE - Complexes of (I) with paramagnetic metal ions are useful as NMR diagnostic (contrast and chemical shift) reagents. Complexes with lanthanides, Cs, Ba, Pb and Bi are useful as x-ray contrast agents. Complexes with radioactive isotopes are useful for radiodiagnostics and radiotherapy.

#### Abstract (Equivalent): EP 287465 B

Ligands of formula: in which  $R1$  represents a radical of formula (II)  $R6$  being selected from a  $\text{C1-C14 alkyl group, a C1-C4 hydroxyalkyl group and a C1-C4 polyhydroxyalkyl group}$  and a group having the formula (III)  $R11$  being selected from groups A and groups of formula  $-(\text{CH2})_t\text{-Y-A-Y}-(\text{CH2})_t\text{-}$  A being selected from  $\text{C1-C8 alkylene groups, C1-C8 hydroxyalkylene and C1-C8 polyhydroxyalkylene groups}$ , Y being selected from  $-\text{C}(=\text{O})\text{O-}$  and  $-\text{O-}$  and  $t = 1 \text{ to } 4$ ,  $R7$  being selected from a hydrogen atom, a  $\text{C1-C14 alkyl group, a C1-C4 hydroxyalkyl group and a C1-C4 polyhydroxyalkyl group}$ ,  $m = 0 \text{ or } 1$ ,  $R2, R3, R4$ , which may be identical or different, representing a radical of formula (IV)  $R8$  and  $R9$ , which may be identical or different, being selected from a hydrogen atom, a  $\text{C1-C14 alkyl group, a C1-C4 hydroxyalkyl group and a C1-C4 polyhydroxyalkyl group}$ ,  $p = 1 \text{ or } 2$   $n = 0, 1 \text{ or } 2$  and  $R5$  is selected from a hydrogen atom, a  $\text{C1-C4 alkyl group, a C1-C4 hydroxyalkyl group}$

and a C1-C4 polyhydroxyalkyl group, and Z is selected from a hydrogen atom and a group having the formula (V) R10 being selected from a hydrogen atom, a C1-C14 alkyl group, a C1-C4 hydroxyalkyl group, a C1-C4 polyhydroxyalkyl group, a group of formula (VI) R5 having the meaning above, and a group having the formula (VII) R12 being selected from C1-C8 alkylene, C1-C8 hydroxyalkylene and C1-C8 polyhydroxyalkylene groups, and their salts.

(Dwg.0/0)

**Abstract (Equivalent): US 5417960 A**

Diagnostic compsn. for admin. to man comprises at least one complex formed by a gadolinium ion and ligand of formula (I) or its salt with bases or basic amino acids. In (I) R1 is CHR6-CHR7; R6 is 1-18C alkyl, 1-6C hydroxyalkyl or 1-6C polyhydroxyalkyl; R2-R4 are each CHR8-CHR9; R5 and R7-R9 are each H, 1-14C alkyl, 1-6C hydroxyalkyl or 1-6C polyhydroxyalkyl; R13-R16 are each OH or NR18R17; and R17 and R18 are each H, 1-14C alkyl, 1-6C hydroxyalkyl or 1-6C polyhydroxyalkyl.

Pref. ligand is 2-methyl-1,4,7,10 tetraazacyclododecane -N,N',N'',N'''-tetraacetic acid.

USE - The complexes are used as magnetic resonance imaging (MRI) agent X-ray contrast agents and chemical shift reagents in vivo. The complexes may be attached to macromolecules to bind preferentially to organs. They can be linked to proteins partic. antibodies. They may also be grafted or encapsulated partic. in liposomes. Complexes with radioactive ions can be used as diagnostic or therapeutic agents.

(Dwg.0/0)

Title Terms: NEW; CYCLIC; POLY; AMINE; POLY; ACETIC; ACID; DERIVATIVE; COMPLEX; USEFUL; NMR; X-RAY; RADIODIAGNOSTIC; RADIOTHERAPY

Index Terms/Additional Words: NUCLEAR; MAGNETIC; RESONANCE

Derwent Class: A96; B03; P31

International Patent Class (Main): A61B-005/055; C07D-255/00; C07D-257/02

International Patent Class (Additional): A61K-031/19; A61K-031/39;

A61K-031/555; A61K-049/00; A61K-049/04; C07C-101/36; C07D-255/02;

C07D-259/00; C07D-273/00; C07D-273/01; C07D-273/02; C07D-403/06;

C07F-005/00; C07F-013/00; C07F-015/02

File Segment: CPI; EngPI



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Numér de publication:

**0 287 465**  
**A1**

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 88400895.4

(22) Date de dépôt: 13.04.88

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 D 257/02**  
**C 07 D 259/00, A 61 K 49/00,**  
**C 07 F 5/00, C 07 F 15/02,**  
**C 07 F 13/00**

(30) Priorité: 14.04.87 FR 8705288

(43) Date de publication de la demande:  
19.10.88 Bulletin 88/42

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: **GUERBET S.A.**  
15, rue des Vanesses Z.A.C. Paris Nord II  
F-93420 Villepinte (FR)

(72) Inventeur: **Schaeffer Michel**  
4 Rue François-Girardon  
F-91380 Chilly-Mazarin (FR)

**Doucet Didier**  
141, rue du Docteur David Rosenseld  
F-93230 Romainville (FR)

**Bonnemain Bruno**  
58 rue du Maréchal Joffre  
F-77270 Villeparisis (FR)

**Meyer Dominique**  
23 rue du Tage  
F-75013 Paris (FR)

(74) Mandataire: **Le Guen, Gérard et al**  
**CABINET LAVOIX 2, place d'Estienne d'Orves**  
F-75441 Paris Cédex 09 (FR)

Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES.

(54) Nouveaux ligands cycliques azotés, complexes métalliques formés par ces ligands, compositions de diagnostic contenant ces complexes et procédé de préparation des ligands.

(57) L'invention a pour objet de nouveaux ligands cycliques azotés et des complexes métalliques formés par ces ligands, les applications de ces complexes en imagerie par résonance magnétique, en radiologie par rayons X et comme agents de déplacement chimique in vivo.

EP 0 287 465 A1

## Description

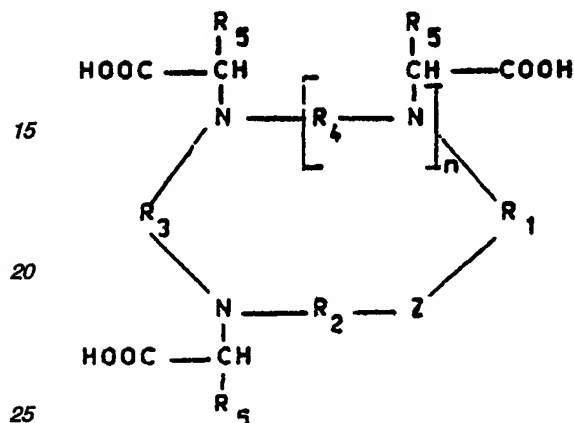
Nouveaux ligands cycliques azotés, complexes métalliques formés par ces ligands, compositions diagnostiques contenant ces complexes et procédé de préparation des ligands.

La présente invention concerne de nouveaux ligands cycliques azotés et des complexes métalliques formés par ces ligands, les applications de ces complexes en imagerie par résonance magnétique, en radiologie par rayons X et comme agents de déplacement chimique in vivo.

L'invention concerne également un procédé de préparation de ces ligands.

L'invention a ainsi pour objet des ligands de formule

10



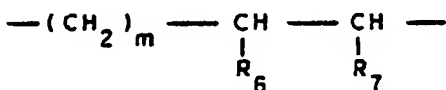
20

25

dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un radical de formule

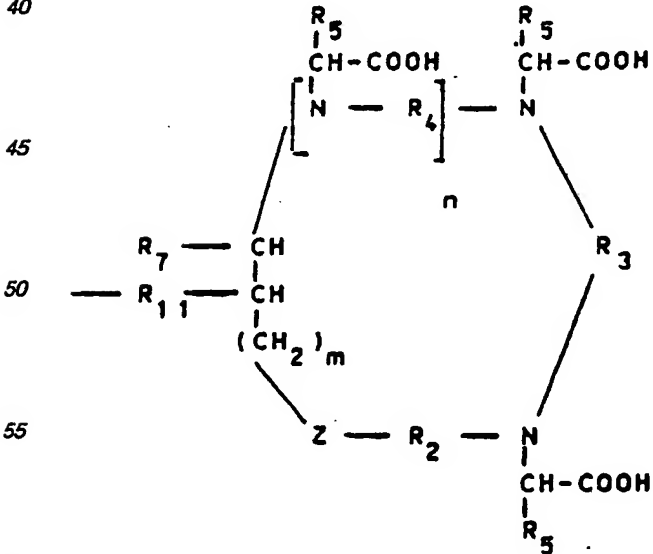
30



35

R<sub>6</sub> étant choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe de formule

40



45

50

55

60

R<sub>11</sub> étant choisi parmi les groupes A et les groupes de formule  $-(CH_2)_t-Y-A-Y-(CH_2)_t-$

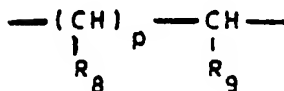
A étant choisi parmi les groupes alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hydroxyalkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> et polyhydroxyalkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,

Y étant choisi parmi -C(=O)- et -O- et t = 1 à 4,

R<sub>7</sub> étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 5

m = 0 ou 1

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> identiques ou différents représentent un radical de formule



10

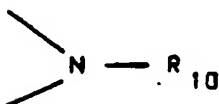
R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> identiques ou différents étant choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 15

p = 1 ou 2

n = 0, 1 ou 2 et

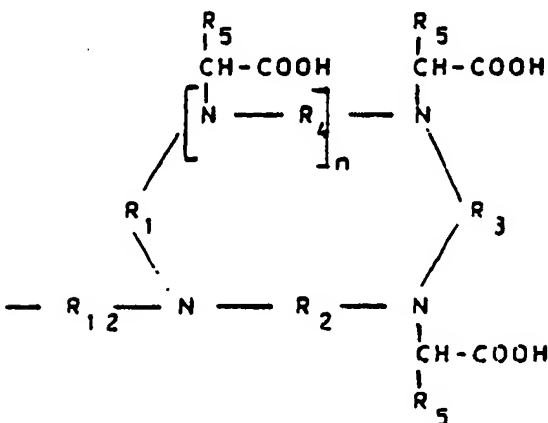
R<sub>5</sub> est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et 20

Z est choisi parmi un atome d'oxygène et un groupe de formule



25

R<sub>10</sub> étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe de formule  $\text{---} \text{CH}(\text{R}_5) \text{---} \text{COOH}$ , R<sub>5</sub> ayant la signification donnée précédemment, et un groupe de formule 30



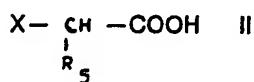
40

45

50

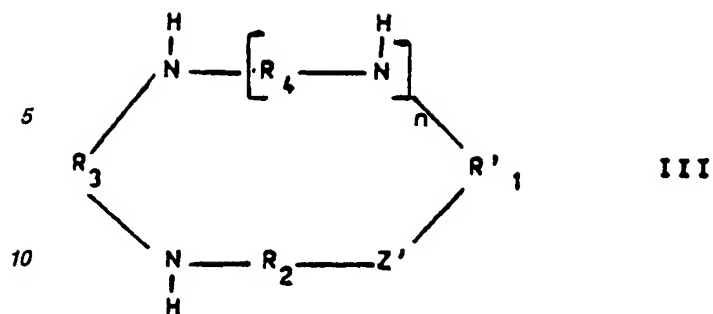
R<sub>12</sub> étant choisi parmi les groupes alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hydroxyalkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> et polyhydroxyalkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ainsi que leurs sels. 55

Les ligands de formule I peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule

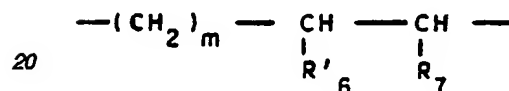


60

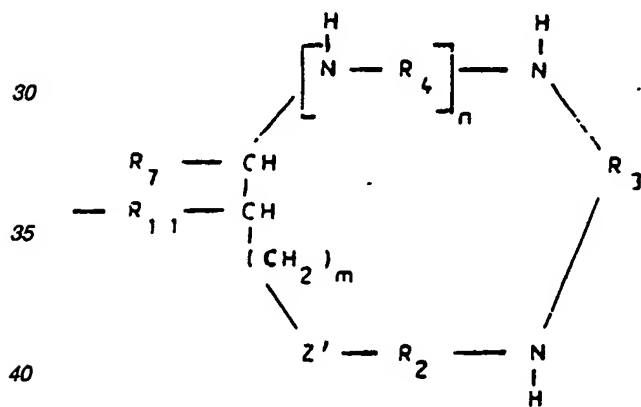
dans laquelle R<sub>5</sub> a la signification donnée ci-dessus et X représente un groupe labile tel qu'un atome de chlore, de brome ou d'iode ou un groupe tosyloxy ou méthyloxy, avec une amine cyclique de formule 65



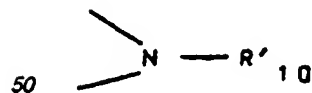
15 dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , et  $n$  ont la signification donnée ci-dessus,  $R'_1$  représente un radical de formule



25  $R'_6$  étant choisi parmi un groupe alkyle en  $C_1-C_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $C_1-C_4$ , un group polyhydroxyalkyle en  $C_1-C_4$  et un groupe de formule



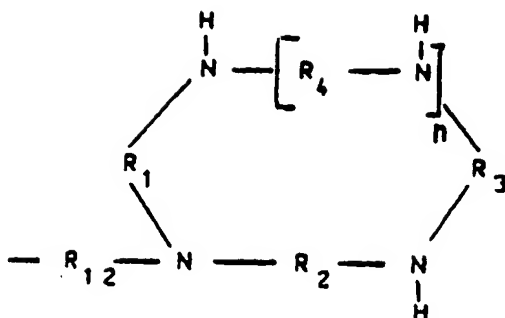
45  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_{11}$ ,  $m$ ,  $n$ , ayant la signification donnée ci-dessus, et  $Z'$  est choisi parmi un atome d'oxygène et un groupe de formule



55  $R'_{10}$  étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $C_1-C_4$ , un groupe polyhydroxyalkyle en  $C_1-C_4$ , et un groupe de formule

60

65



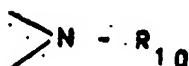
$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_{12}$  et  $n$  ayant la signification donnée ci-dessus.

Les ligands de formule I peuvent être également préparés selon une réaction de Strecker, par réaction sur une amine cyclique de formule III d'un aldéhyde de formule,



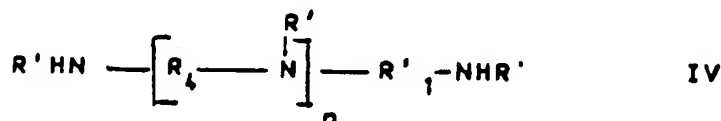
dans laquelle  $\text{R}_5$  a la signification donnée précédemment, en présence d'acide cyanhydrique ou plus généralement d'ions cyanure ( $\text{KCN}, \text{NaCN}$ ).

Les composés de formule III dans laquelle  $\text{Z}'$  est un groupe

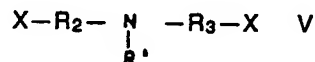


peuvent être préparés

a) par réaction d'une polyamine de formule

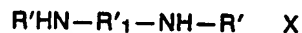


dans laquelle  $n, \text{R}'_1$  et  $\text{R}_4$  ont la signification donnée précédemment et  $\text{R}'$  représente un groupe tosyle, mésyle ou benzène sulfonyle avec un composé de formule

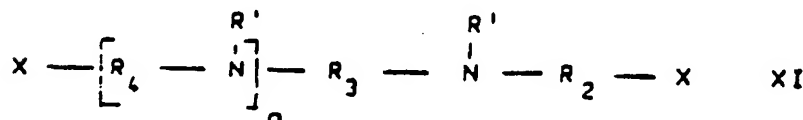


dans laquelle  $\text{R}_2, \text{R}_3$  et  $\text{R}'$  ont la signification donnée précédemment et  $\text{X}$  représente un groupe labile tel qu'un groupe tosyloxy, mésyloxy ou un atome de chlore, de brome ou d'iode, ou

b) par réaction d'une diamine de formule



dans laquelle  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'$  ont la signification donnée précédemment, avec un composé de formule

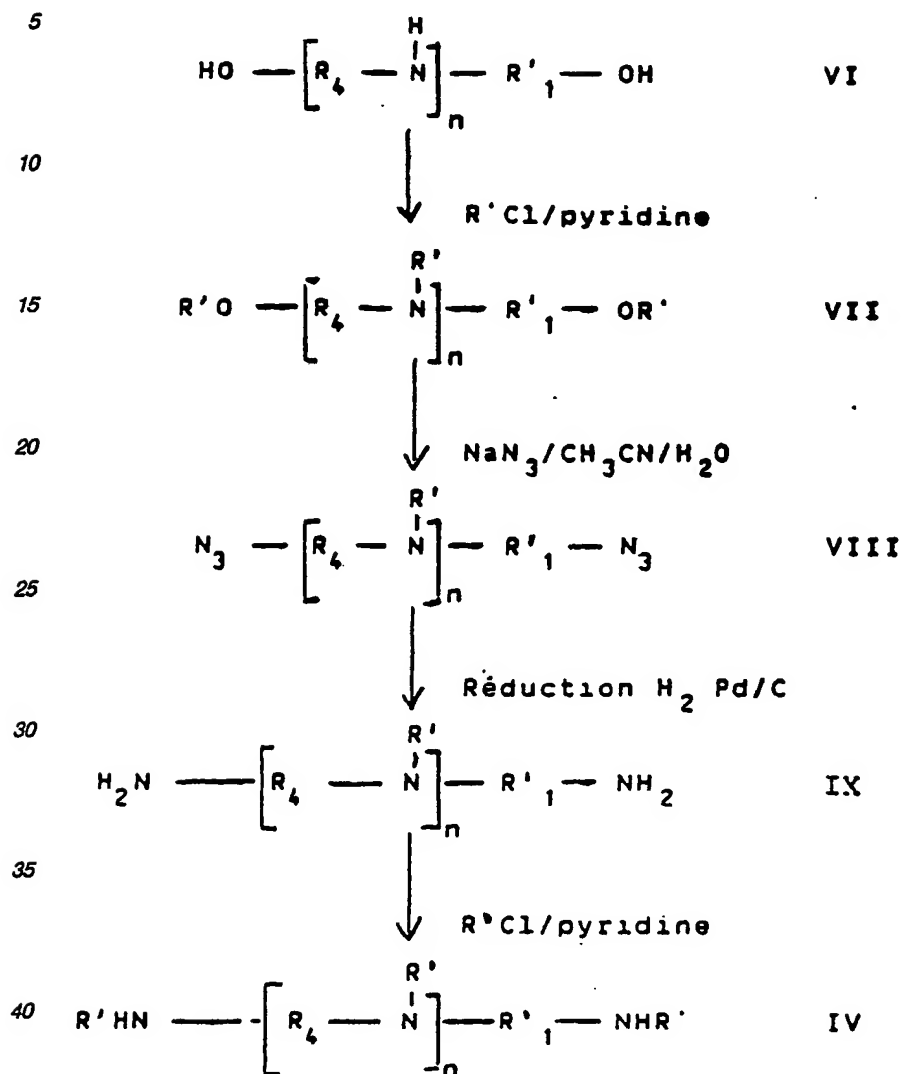


Cette réaction de cyclisation est réalisée avantageusement en présence d'un catalyseur de transfert de



phase.

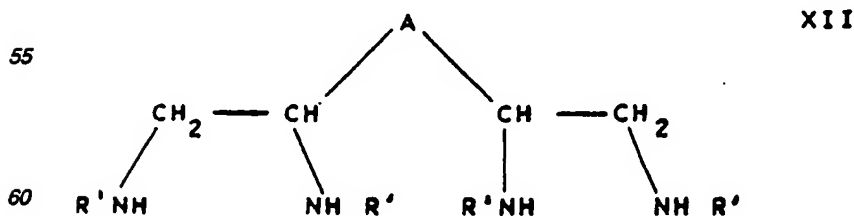
Les polyamines de formule IV peuvent être obtenues à partir de dihydroxylamines selon le schéma suivant :



45 En variante on peut faire réagir sur les composés de formule VII le phthalimide et effectuer une hydrazinolyse pour passer des composés de formule VII aux composés de formule IX.

50 Les composés de formule III comportant deux cycles azotés peuvent être préparés selon les procédés précédemment définis.

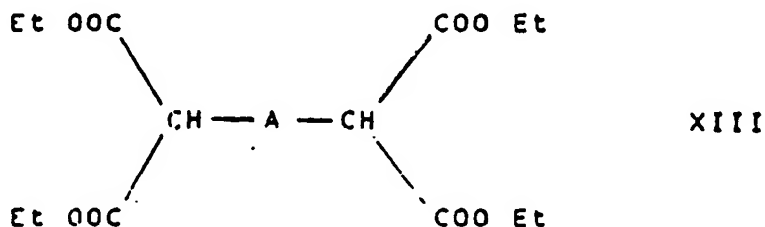
C'est ainsi que l'on peut faire réagir une polyamine de formule



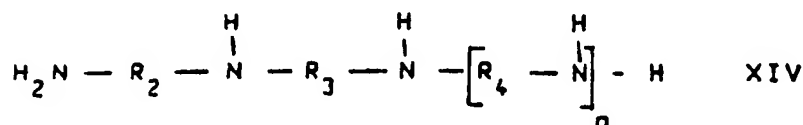
65 dans laquelle A et R' ont la signification donnée précédemment avec un composé de formule XI pour obtenir un composé de formule III dans laquelle R<sub>11</sub> est un groupe A.

La polyamine de formule XII peut être obtenue à partir d'un dérivé tétrahalogéné par substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium puis réduction en présence d'hydrogène et de palladium sur charbon.

En variante, les composés de formule I comportant deux cycles azotés et dans lesquels R<sub>11</sub> est un groupe A, peuvent être préparés par condensation d'un composé de formule



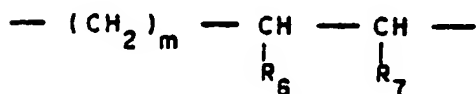
avec une polyamine de formule



suivie d'une réduction au diborane, selon un procédé décrit par Tabushi et al. (Tetra Letters 12, 1049, 1977).

Les composés de formule I comportant deux cycles azotés sont ensuite obtenus à partir des composés de formule III à deux cycles comme décrit précédemment.

En variante, des composés de formule I comportant deux cycles azotés peuvent être obtenus par condensation d'un composé de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical de formule

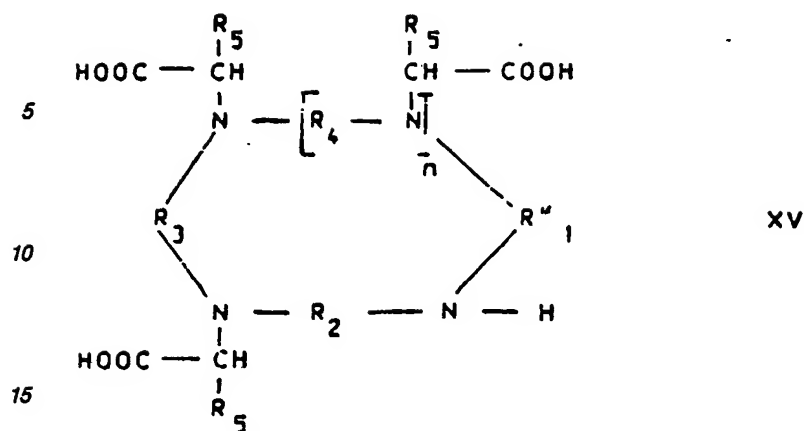


où R<sub>6</sub> est un groupe hydroxyalkyle, avec un composé bifonctionnel activable de formule

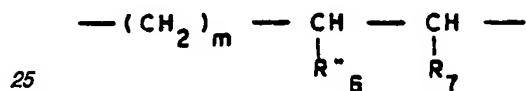


X<sub>1</sub> étant un groupe COOH, COCl ou anhydride d'acide.

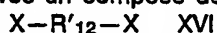
Les composés de formule I présentant deux cycles azotés peuvent également être préparés par condensation d'un composé de formule



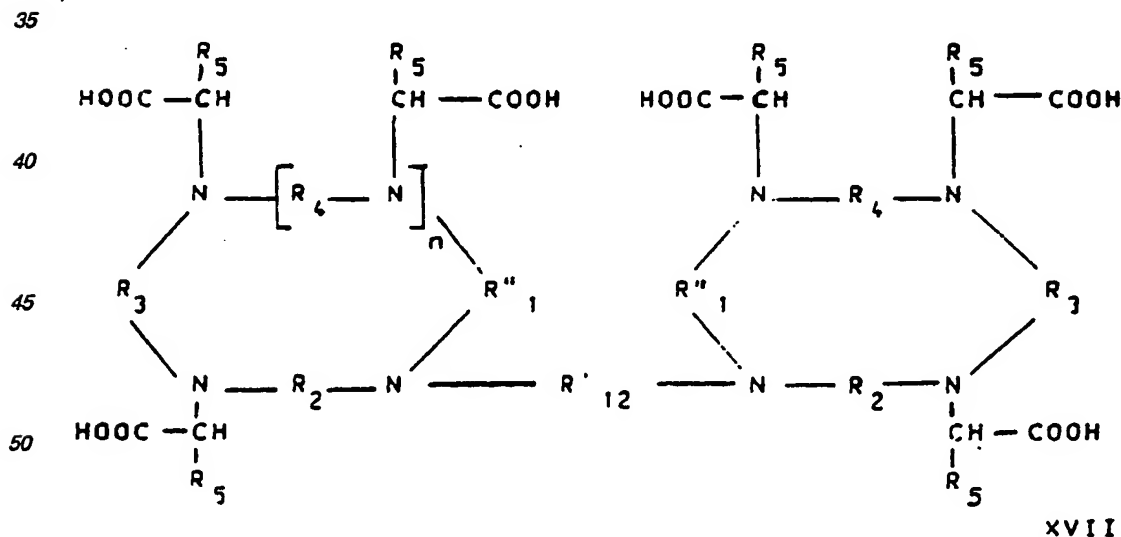
20 dans laquelle  $R''_1$  est un radical de formule



m et  $R'_7$  ayant la signification donnée précédemment et  $R''_6$  étant choisi parmi un principe alkyle en  $C_1-C_4$ , un groupe hydroxyalkyle en  $C_1-C_4$  et un groupe polyhydroxyalkyle en  $C_1-C_4$ , avec un composé de formule



X ayant la signification donnée précédemment et  $R'_{12}$  représentant un groupe  $R_{12}$  éventuellement protégé. On obtient ainsi des composés de formule



55 La présente invention a en outre pour objet des complexes formés par les ligands de formule I avec des ions métalliques choisis parmi les ions des lanthanides (numéros atomiques 57 à 71), les ions des métaux de transition (numéros atomiques 21 à 29), notamment  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  et  $Cr^{3+}$ , et les ions des métaux de numéros atomiques 55, 56, 82 et 83, ainsi que les sels de ces complexes avec des bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables ou des aminoacides basiques.

60 Dans ces complexes les ions métalliques sont de préférence le gadolinium, l'euprimum, le dysprosium, le fer ( $Fe^{3+}$ ) et le manganèse ( $Mn^{2+}$ ).

Comme exemples de sels on peut citer ceux formés avec l'hydroxyde de sodium, la N-méthylglucamine, la diéthanolamine, la lysine et l'arginine.

65 Les complexes peuvent être obtenus par réaction des ligands avec un sel ou un oxyde des métaux dans un

solvant aqueux et éventuellement neutralisation pour former un sel.

Il va de soi que la présente invention englobe non seulement les ligands de formule I et les complexes précédemment définis sous forme de mélange racémique mais également les stéréoisomères de ces ligands et complexes.

Les complexes selon l'invention peuvent en outre être liés à une macromolécule qui est susceptible de se fixer préférentiellement sur un organe. C'est ainsi que les complexes selon l'invention peuvent être liés à des protéines et notamment des anticorps. 5

Ils peuvent en outre être encapsulés notamment dans des liposomes.

Les complexes selon l'invention formés par les ligands de formule I avec des ions paramagnétiques et leurs sels avec des bases pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme agent de contraste en imagerie par résonance magnétique et, comme agent de déplacement chimique in vivo. 10

Les complexes selon l'invention formés par des ligands de formule I avec des ions des lanthanides (numéros atomiques 57 à 71) ou des ions des métaux de numéro atomique 55, 56, 82 et 83 et leurs sels avec des bases pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme produits de contraste en radiographie par rayons X. A cet effet, on préfère en particulier les complexes formés avec les ions des métaux suivants : Gd, Er, Dy, Tb, Ce, La, Ba et Cs. 15

La présente invention a en conséquence également pour objet une composition de diagnostic administrable à l'homme caractérisé en ce qu'elle comprend au moins un complexe formé par un ligand de formule I avec des ions métalliques choisis parmi les ions des lanthanides, les ions des métaux de transition et les ions des métaux de numéro atomique 55, 56, 82 et 83, ainsi que les sels de ces complexes avec des bases minérales, ou organiques, pharmaceutiquement acceptables ou des aminoacides basiques. 20

Ces compositions peuvent être constituées notamment par des solutions dans un solvant aqueux physiologiquement acceptable d'un complexe selon l'invention.

Les compositions de diagnostic selon l'invention peuvent être administrées :

- par voie parentérale dont la voie intraveineuse, la voie intra-artérielle, la voie intralymphatique, la voie sous cutanée 25

- par voie orale

- par voie sous-arachnoïdienne

- par voie intrabronchique sous forme d'aérosol

- par voie intraarticulaire 30

- localement pour la visualisation des cavités (par exemple utérus).

En imagerie par résonance magnétique, les doses sont très variables selon les voies d'administration.

Pour la voie intraveineuse ou intra-artérielle, la dose est d'environ 0,01 à 2 mM/kg.

Pour la voie orale cette dose peut aller jusqu'à 10 mM/kg.

Pour les autres voies d'administration, les doses utiles sont généralement inférieures à 1 mM/kg et même généralement pour la voie sous-arachnoïdienne inférieure à 0,05 mM/kg. 35

Dans l'utilisation comme agents de déplacement chimique in vivo et comme agent de contraste en radiologie par rayons X les doses sont les mêmes, sauf par la voie intraveineuse ou intra-artérielle où les doses peuvent être inférieures ou égales à 5 mM/kg.

En outre, les complexes selon l'invention formés par les ligands de formule I avec des ions radioactifs ainsi que leurs sels avec des bases pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés comme agents de diagnostic ou de thérapie en médecine nucléaire. Des exemples d'ions radioactifs sont des radioisotopes d'éléments tels que le cuivre, le cobalt, le gallium, le germanium, l'indium et surtout le technétium (Tc 99 m). 40

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés selon la présente demande.

Dans ces exemples :

- Les spectres RMN ont été réalisés sur un appareil Varian EM 360 à 60 MHz avec le TMS comme référence interne. Le solvant est  $\text{CDCl}_3$  sauf indication contraire. 45

- Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer 1320. Les spectres des solides sont enregistrés sous forme de pastilles de KBr. Dans le cas des liquides (huiles) ils sont enregistrés sans solvant.

- Le terme "tampon" utilisé lors de la chromatographie sur couche mince désigne un mélange  $\text{NH}_4\text{OH}$  1,5 M et  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  1,5 M. 50

- Les points de fusion ont été enregistrés sur banc Kofler.

- Les termes utilisés lors des dosages en cours de complexation : "absence de  $\text{Gd}^{3+}$  libre et de ligand libre" s'entendent dans les limites de détection des méthodes utilisées c'est-à-dire  $< 4 \text{ ppm}$  et  $< 5 \text{ ppm}$  pour  $\text{Gd}^{3+}$  et ligand respectivement. 55

#### Exemple 1 - Préparation de l'acide 2,6-diméthyl-1,4-,7,10-tétraazacyclododécane-N,N', N'', N'''-tétraacétique

a) Préparation de la N-tosyl-bis(2-tosyloxy propyl)amine.

A une solution de 248 g (1,3 mole) de chlorure de tosyloxy dans 200  $\text{cm}^3$  de pyridine à 0°C, est ajoutée une solution de 53,2 g (0,4 mole) de diiso-propanolamine dans 50  $\text{cm}^3$  de pyridine goutte à goutte en refroidissant de telle sorte que la température soit maintenue entre 0 et 5°C. L'ensemble est laissé à cette température pendant 72 h. Le mélange est alors versé sur 2 l. d'eau + glace et 250  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique concentré. 60

Le dérivé tosylé est extrait avec 2 l. de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis décolorée au noir 3 SA et refiltrée sur un lit de silice. Après évaporation du solvant il reste 65

193,8 g d'une huile jaune (rendement 81%;  $R_f = 0,7$  silice/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétone/98/2) qui est utilisée pour la suite des réactions sans autre purification.

Spectre RMN<sup>1</sup>H : 6H  $\text{CH}_3$  (doublet 1,2 et 1,3 ppm); 9H  $\text{CH}_3$  tosyl (singulet 2,5 ppm); 4H  $\text{CH}_2$  (mul triplet centré à 3,3 ppm); 2H CH (quadruplet entre 4,7 et 5,1 ppm); 12H aromatiques (multiplet 7,3 et 8 ppm).

5

b) Préparation de la N-tosyl-bis(2-azido propyl)amine

A 193,8 g (0,32 mole) du composé obtenu en a dans 1,2 l d'acétonitrile et 300 cm<sup>3</sup> d'eau, sont ajoutés 65,1 g d'azoture de sodium (1 mole). Le mélange est agité et chauffé à 75°C pendant 48h. Après refroidissement l'acétonitrile est évaporé sous vide.

10

Le résidu est repris avec 1l. de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et filtrée sur lit de silice (200 g). Après évaporation il reste 82 g d'huile jaune claire (rendement 75%;  $R_f = 0,85$  silice/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétone/92/2) suffisamment pure pour être utilisée directement.

Spectre IR  $\text{N}_3 = 2100 \text{ cm}^{-1}$  intense.

15

c) Préparation de la N-tosyl-bis(2-amino propyl)amine

82,2 g (0,244 mole) de composé obtenu en b sont dissous dans 500 cm<sup>3</sup> d'éthanol contenant 8 g de charbon palladié à 5% à 50% d'humidité.

L'ensemble est agité vigoureusement alors que l'on fait passer un léger courant d'hydrogène (évacuation de l'azote qui se dégage). Après 8h à température ambiante, la CCM montre l'absence de fonction azide. Le mélange est alors filtré et évaporé. On obtient 68,4 g, une huile jaune claire (rendement 98,5%;  $R_f = 0,6$  silice/ $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ .95/5) qui est utilisé sans autre purification.

20

Spectre RMN : 6H  $\text{CH}_3$  (doublet 0,9 et 1 ppm); 3H  $\text{CH}_3$  tosyl (singulet à 2,4 ppm); 6H  $\text{CH}_2$  et CH (massif complexe entre 2,7 et 3,2 ppm); 4H aromatiques (multiplet entre 7,1 et 7,7 ppm).

25

d) Préparation de la N-tosyl-bis(2(tosyl- amino)propyl)amine

A 68,4 g (0,24 mole) d'amine obtenue en c dans 500 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 70 cm<sup>3</sup> (0,5 mole) de triéthylamine à 0°C sont ajoutés 93 g (0,5 mole) de chlorure de tosyl par portions. Après la fin de l'addition, le mélange est laissé 6 h à température ambiante sous agitation. Le mélange réactionnel est ensuite lavé avec 600 cm<sup>3</sup> d'eau, la phase organique est séchée, évaporée à sec et le résidu est chromatographié sur colonne de silice avec le chlorure de méthylène pur puis le mélange chlorure de méthylène/méthanol/98/2. Les fractions intéressantes sont évaporées, le solide résiduel est recristallisé dans l'éthanol. Après filtration et séchage la masse obtenue est de 99,1 g (rendement 70%).

30

Spectre RMN : 6H  $\text{CH}_3$  (doublet 0,9, 1ppm); 9H  $\text{CH}_3$  tosyl (singulet 2,4 ppm); 4H  $\text{CH}_2$  (triplet centré à 2,9 ppm); 2H CH (doublet 3,3 et 3,5 ppm); 12H aromatique (multiplet centré à 7,4 ppm).

35

e) Préparation de la N-tosyl-bis(2-tosyloxy éthyl)amine

A une solution de 185 g (0,97 mole de chlorure de tosyl dans 220 cm<sup>3</sup> de pyridine à 0°C est ajoutée une solution de 32,5 g (0,31 mole) de diéthanolamine dans 60 cm<sup>3</sup> de pyridine lentement de telle manière que la température n'excède pas 5°C. Après l'addition, le mélange est maintenu 1h à cette température puis est versé sur 220 cm<sup>3</sup> d'eau glacée sous bonne agitation. 148,4 g de précipité sont obtenus après filtration, lavage et séchage. (Rendement 85%;  $R_f = 0,6$  silice/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétone/98/2).

40

Spectre RMN : 9H  $\text{CH}_3$  tosyl (singulet 2,4 ppm); 4H  $\text{CH}_2\text{N}$  (triplet à 3,4 ppm); 4H  $\text{CH}_2\text{O}$  (triplet à 4,1 ppm); 12 H aromatiques (multiplet entre 7,1 et 7,7 ppm).

45

f) Préparation du N,N',N'',N'''-tétratatosyl-2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane

65 g (0,11 mole) du composé obtenu en d dissous dans 500 cm<sup>3</sup> de DMF sec sont ajoutés goutte à goutte à 8,8g (0,22 mole) de NaH à 60% dans l'huile dans 50 cm<sup>3</sup> de DMF. L'addition se fait à température ambiante et de telle sorte que le dégagement d'hydrogène soit régulier. Après la fin de l'addition l'ensemble est chauffé à 100°C et une solution de 68,1 g (0,12 mole) de composé obtenu en e dissous dans 500 cm<sup>3</sup> de DMF sec est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu 24h à cette température sous bonne agitation.

50

Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu repris dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ . La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec. Le résidu (100 g) est recristallisé dans l'isopropanol puis le toluène pour donner, après filtration, lavage à l'éther isopropylique et séchage 36 g de solide blanc. (Rendement 40%;  $R_f = 0,5-0,6$  silice/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétone/98/2).

55

Spectre RMN : 6H  $\text{CH}_3$  (doublet à 1 et 1,2 ppm); 12H  $\text{CH}_3$  tosyl (singulet 2,4 ppm); 14H  $\text{CH}_2$  et CH (massif entre 3 et 4,5 ppm); 16H aromatiques (multiplet entre 7,1 et 7,7 ppm).

g) Préparation du N,N',N'',N'''-tétratatosyl-2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane (variante)

A une suspension de 17g (28,7 mmoles) de composé obtenu en d dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol à reflux est ajoutée rapidement une solution fraîchement préparée d'éthylate de sodium (60 mmoles) dans 200 cm<sup>3</sup> de DMF sec. Le mélange obtenu devient limpide et est laissé 1/2 h à reflux. Les solvants sont alors évaporés à sec, le résidu est repris avec 200 cm<sup>3</sup> de DMF et chauffé à 100°C. A cette solution est ajoutée en 1/2h une solution de 17 g (30 mmoles) de composé obtenu en e dans 100 cm<sup>3</sup> de DMF. Le mélange réactionnel est maintenu 1 nuit à 100°C. Le DMF est ensuite évaporé et le résidu repris dans un mélange  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le produit issu de la phase organique est chromatographié sur colonne de silice avec le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétate

65

d'éthyle/98/2 comme éluant. Le produit est recristallisé dans l'éther isopropylique et pèse après séchage 13,5 g. (Rendement 58%; Rf = 0,5-0,6 silice/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acétone/98/2).

Spectre identique à celui obtenu en f.

#### h) Préparation du 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane

33 g du composé obtenu en f ou g sont mis en suspension dans 80 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique à 98% et chauffé 72 h à 100°C sous atmosphère d'argon. Après refroidissement le mélange réactionnel est ajouté goutte à goutte à 1 l. d'éther éthylique à 0°C. Le sulfat de 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane obtenu est filtré, repris dans l'eau, neutralisé à la soude, puis extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont évaporées à sec, les 6g de solide résultant sont utilisés sans autres purifications (Rendement 74%; Rf = 0,65 alumine/butanol/eau/acide acétique/50/25/11).

Spectre RMN (D<sub>2</sub>O) : 6H CH<sub>3</sub>(doublet 0,9 à 1 ppm); 14H CH<sub>2</sub> et CH (multiplet centré à 2,5 ppm).

#### i) Préparation de l'acide 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N', N'', N'''-tétraacétique

A une solution de 3g (15 mmoles) du composé obtenu en h dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau est ajouté un mélange de 5,7g (60 mmoles) d'acide monochloroacétique et 3,4g (60 mmoles) de potasse dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange obtenu est porté à 60°C et une solution de potasse (3,4 g, 60 mmoles) dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau est ajoutée de telle sorte que le pH se maintienne entre 9 et 10. La durée de l'addition est de 8h. Le chauffage est maintenu 24h après la fin de l'addition de potasse. Après refroidissement le pH est ramené à 2,5 avec HCl concentré. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau glacée et pèse, après séchage, 3 g. (Rendement 35%; Rf = 0,33 silice/acétate d'éthyle/isopropanol/ammoniaque/12/35/30). Ce composé correspond au complexe de l'acide 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N', N'', N'''-tétraacétique avec 2 KCl.

9,5 g de ce complexe sont élués avec 200 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 10% sur une résine échangeuse d'ions IRA 958 (OH) préalablement régénérée avec NaOH 1N et lavée à l'eau jusqu'à neutralité. Les fractions obtenues sont évaporées à sec et reprises 3 fois avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau pour éliminer les traces d'acide acétique. Le résidu obtenu est trituré dans l'éther éthylique (100 cm<sup>3</sup>) pour conduire, après filtration et séchage, à 6,3 g de solide blanc. Rendement : 89%.

Spectre RMN : (D<sub>2</sub>O) 6H CH<sub>3</sub> (doublet 1,4 et 1,5 ppm); 14H CH<sub>2</sub> et CH (massif complexe centré à 3,6 ppm); 8H CH<sub>2</sub>COOH (doublet à 3,8 ppm).

#### Exemple 2 : Préparation du complexe de gadolinium de l'acide

##### 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique (sel de méthylglucamine)

Une suspension de 5,425 g (12,54 mmoles) de l'acide 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique obtenu à l'exemple 1 i et de 2,27g de Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (6,27 mmoles) dans 125 cm<sup>3</sup> d'eau est chauffée à 65°C pendant 24h. Le pH est alors ajusté à 7,4 par ajout de méthylglucamine. Après dosage de Gd<sup>3+</sup> libre par la méthode au xylénol orange/EDTA, 650 mg d'acide 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique (1,5 mmole) sont ajoutés pour complexer le gadolinium restant. La fin de la complexation est vérifiée par l'absence de Gd<sup>3+</sup> libre (dosage au xylénol orange) et de ligand libre (dosage complexométrique avec Cu<sup>2+</sup>). Le dosage de gadolinium total dans la solution s'effectue par spectroscopie d'émission atomique en DCP sur un appareil Spectrospan 4 Beckmann. Rendement quantitatif Rf = 0,49 silice/acétate d'éthyle/isopropanol/ammoniaque/12/35/30).

#### Exemple 3 : Préparation de l'acide 2-hexyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique

##### a) Préparation de la N-(2-hydroxyéthyl)-N-(2-hexyl-2-hydroxyéthyl)amine

50 g (0,39 mmole) d'époxy-1,2-octane sont ajoutés goutte à goutte à 250 cm<sup>3</sup> (4 moles) d'éthanolamine à 100°C. Le chauffage est maintenu 1h après la fin de l'addition, puis l'éthanolamine en excès est distillée sous vide. Le résidu est recristallisé dans 600 cm<sup>3</sup> d'hexane, après filtration et séchage. Le solide obtenu pèse 69g (point de fusion < 45°C, Rendement = 93% Rf = 0,62 silice/butanol/H<sub>2</sub>O/acide acétique/50/25/11).

Spectre RMN : 3H CH<sub>3</sub> (triplet 0,9 ppm); 10H CH<sub>2</sub> chaîne (singulet large à 2,2 ppm); 7H CH<sub>2</sub> et CH (2 massifs mal résolus à 2,8 et 3,8 ppm).

##### b) Préparation de la N-tosyl-N-(2-tosyloxy éthyl)-N-(2-hexyl-2-tosyloxyéthyl)amine

A une solution de 156 g (0,82 mole) de chlorure de tosyloxy dans 300 cm<sup>3</sup> de pyridine à 0°C sont ajoutés en 1 h par petites portions 47,3g (0,25 mole) du composé obtenu en a. Le mélange est maintenu à 0°C durant 2 jours, puis est versé sur un mélange glace/HCl 2/1. Le produit est extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis chromatographié sur colonne de silice avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme éluant. La masse obtenue est de 118 g. (Rendement 72%; Rf = 0,6 silice/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acétone/98/2).

Spectre RMN : 3H CH<sub>3</sub> chaîne (triplet à 0,9 ppm); 10H CH<sub>2</sub> chaîne (singulet large à 1,3 ppm) 9H CH<sub>3</sub> tosyl (singulet à 2,4 ppm); 4H CH<sub>2</sub>N (triplet mal résolu à 3,4 ppm. 3H CH<sub>2</sub>O et CH (massif à 4,2 ppm); 12H aromatiques (massif entre 7 et 7,7 ppm).

##### c) Préparation de la N-tosyl-N-(2-azidoéthyl)-N-(2-hexyl-2-azidoéthyl)amine

87g (0,133 mole) de composé obtenu en b et 29,25g (0,45 mole) d'azoture de sodium sont mélangés à 350 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 80 cm<sup>3</sup> d'eau. L'ensemble est porté à 65°C pendant 3 jours. L'acétonitrile est ensuite

éaporé s us vide, le résidu est repris avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évap rée; 50% d'huile jaune sont recueillis et utilisés- sans autre purification (Rendement : 95%;  $R_f = 0,75$  silice/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétone/98/2).

Spectre RMN : 3H  $\text{CH}_3$  chaîne (triplet à 0,9 ppm); 10H  $\text{CH}_2$  chaîne (massif à 1,4 ppm); 3H  $\text{CH}_3$  tosyl (singul t à 2,4 ppm); 5H  $\text{CH}_2$  et CH (massif complexe à 3,4 ppm), 4H aromatiques (massif entre 7,1 et 7,7 ppm).

Spectre I.R.  $\text{N}_3 = 2100 \text{ cm}^{-1}$  intens .

d) Préparation de la N-tosyl-N(2-aminoéthyl)-N-(2-hexyl-2-aminoéthyl)amine

71 g (0,18 mole) de diazide obtenu en c sont dissous dans 500  $\text{cm}^3$  d'éthanol auquel on ajoute 5g de charbon palladié à 50% d'humidité. La suspension est violemment agitée sous courant d'hydrogène à température ambiante pendant 24 h. Le catalyseur est éliminé par filtration; après évaporation de l'éthanol 61,5 g de diamine sont recueillie et utilisée sabs autre purification. (Rendement : quantitatif;  $R_f = 0,51$  silice/ $\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}/95/5$ ).

e) Préparation de la N-tosyl-N(2-tosylaminoéthyl)-N-(2-hexyl-2-tosylaminoéthyl)amine

A une solution de 61,5 g (0,18 mole) de composé obtenu en d dans 500 $\text{cm}^3$  de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et 52,5  $\text{cm}^3$  (0,30 mole) de triéthylamine à 0°C sont ajoutés par portions 68,6 g (0,36 mole) de chlorure de tosyl. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est traité avec 500  $\text{cm}^3$  d'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée, évaporée; le résidu huileux est chromatographié sur colonne de silice avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  comme éluant. L'huile obtenu après évaporation du solvant et reprise à l'éther isopropylique donne 60 g de solide blanc (point de fuslon 120°C; rendement 51%;  $R_f = 0,6$  silice/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{MeOH}/98/2$ ).

Spectre RMN : 13H chaîne hexyle (massif mal résolu centré à 1 ppm); 9H  $\text{CH}_3$  tosyl(singulet à 2,4 ppm); 7H  $\text{CH}_2$  et CH (massif centré à 3,1 ppm).

f) Préparation du N,N', N'', N'''-tétratotsyl-2-hexyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane

Un mélange de 46,5g (71,5 mmole) du composé obtenu en d ci-dessus, 41,5g (73 mmole) de composé obtenu à l'exemple 1 e et 24 g (70 mmole) de tétrabutylammonium hydrogénosulfate sont mis ensuspension dans 400  $\text{cm}^3$  de toluène et 200 $\text{cm}^3$  de soude à 20%. L'ensemble est agité violemment à 70°C pendant 24h. Après refroidissement la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Le résidu est cristallisé dans l'éthanol puis chromatographié sur colonne de silice avec  $\text{CH}_2 \text{Cl}_2$  comme éluant. 35g de solide sont obtenus (point de fusion 154/161°C). Rendement 56%;  $R_f = 0,55$  silice/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acétone/98/2).

Spectre RMN : 3H  $\text{CH}_3$  chaîne (triplet à 0,9 ppm); 10H  $\text{CH}_2$  chaîne (massif à 1,3 ppm); 12H  $\text{CH}_3$  tosyl (singulet à 2,4 ppm); 15H  $\text{CH}_2$  et CH cycle (massif à 3,3 ppm); 16H aromatiques (multiplet entre 7,1 et 7,7 ppm).

g) Préparation du 2-hexyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane

12g (13 mmoles) du composé obtenu en f sont chauffés 24 h à 100°C dans 40  $\text{cm}^3$  d'acide sulfurique à 98% sous argon. Après refroidissement le mélange est versé goutte à goutte sur 500 ml d'éther éthylique à 0°C. Le sulfate obtenu est filtré puis neutralisé par une solution de soude à 10% et extrait avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée à sec pour donner 2g d'un solide crème. (Rendement : 57%;  $R_f = 0,75$  alumine/butanol/eau/acide acétique/50/25/11).

Le composé est stocké sous forme d'oxalate, en faisant réagir une solution éthanolique d'acide oxallique avec le 2-hexyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane pendant 1 nuit à température ambiante. L'oxalate précipite sous forme de solide blanc.

h) Préparation de l'acide 2-hexyl-1,4,7,10 -tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique

Une solution de 1,09 g (2,8 mmoles) d'oxalate obtenu en g dans 13  $\text{cm}^3$  d'eau et 20 ml d'éthanol est neutralise avec 470 mg (8,4 mmoles) de potasse. A cette solution est ajouté du monochloroacétate de potassium fraîchement préparé à partir de 1,063 g (11,25 mmoles) d'acide monochloroacétique, 630 mg (11,25 mmoles) de potasse dans 20  $\text{cm}^3$  d'eau.

Le mélange réactionnel est porté à 60°C et le pH est maintenu entre 8 et 10 par adjonction de potasse. L'addition dure 3 h au cours de laquelle 10  $\text{cm}^3$  d'eau contenant 630 mg de potasse sont ajoutés. Après 3 h de réaction 141 mg (1,5 mmole) d'acide chloroacétique et 84 mg (1,5 mmole) de potasse sont ajoutés.

Le mélange est encore maintenu 2 jours à 60°C. Après refroidissement et acidification à pH 2,5 (HCl 6N) la solution est passée sur colonne de résine  $\text{OH}^-$  forte IRA 958. L'élution par 100  $\text{cm}^3$  d'acide formique à 10% conduit à 700 mg de produit. Les eaux de passage direct (produit non fixé) sont concentrées et retraitées sur une colonne identique. Après le même traitement 2,5 g de produit sont recueillis. (Rendement : 38,4%;  $R_f = 0,65$  silice/éthanol/tampon/2/1).

Spectre RMN : 3H  $\text{CH}_3$  chaîne (triplet 0,9 ppm); 10H  $\text{CH}_2$  chaîne (massif à 1,4 ppm); 15H  $\text{CH}_2$  et CH cyclique (massif à 3,3 ppm); 8H  $\text{CH}_2$  COOH (singulet à 3,9 ppm). Sp ctre effectué dans  $\text{D}_2\text{O}$ .

Exemple 4 : Préparation du compl xe de gadolinium de l'acide 2-hexyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N', N'',N'''-tétraacétique

488,6 mg (1 mmol ) du composé obtenu à l'exempl 3 et 181,3 mg (1 meq de métal) d'oxyde de gadolinium sont mis en suspension dans 40  $\text{cm}^3$  d'eau et portés à 65°C pendant 2 jours. Après 2 heures la solution est limpide. Au c urs de la réaction, des dosages de gadolinium libre, perm ttent de suivre l'évolution de la

complexation. Lorsque celle-ci est totale, la solution est filtrée sur papier Millipor puis évaporée à sec et cristallisée dans l'éther éthylique. 550 mg de solide blanc sont ainsi recueillis. (Rendement : 85,5%; Rf = 0,65 EtOH/Tampon/2/1.

**Exemple 5 : Préparation du complexe de gadolinium de l'acide 2-hexyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique (sel de méthylglucamine)**

488,6 mg (1 mmole) du composé obtenu à l'exemple 3 et 181,3 mg (1 meq de métal) d'oxyde de gadolinium sont mis en suspension dans 40 cm<sup>3</sup> d'eau et portés à 65°C pendant 12 h. A la solution limpide est ajoutée la méthylglucamine de manière à ajuster le pH à 7,4. En fonction des résultats des dosages, il est procédé à des ajouts de ligand. La fin de la complexation est vérifiée par l'absence de Gd<sup>3+</sup> libre (dosage au xylénol orang) et de ligand libre (dosage complexométrique avec le cuivre). Le dosage de gadolinium total dans la solution s'effectue par spectroscopie d'émission atomique sur un appareil spectrospan 4 Beckmann. Rf = 0,65 dans EtOH/Tampon/2/1.

**Exemple 6 : Préparation de l'acide 2-méthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique**

**a) Préparation du N,N'-ditosyl-1,2-diaminopropane.**

Dans un ballon tricol de 1 l équipé d'une agitation magnétique, d'un thermomètre et d'une garde à chlorure, 14,8 g du 1,2-diaminopropane sont solubilisés dans 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 58 cm<sup>3</sup> de Et<sub>3</sub>N.

En une heure, 80 g de chlorure de tosyloxy sont introduit par portions. Il est nécessaire de refroidir à l'aide d'un bain de glace pour maintenir une température de 20°C.

Le mélange réactionnel est ensuite agité une nuit à température ambiante.

Le mélange réactionnel est transféré dans une ampoule à décanter de 1 l puis lavé avec 2 x 250 cm<sup>3</sup> d'eau.

La fraction organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, évaporée à sec, puis cristallisée dans l'éther isopropylique.

Masse obtenue = 66 g

Rdt = 86 %

Point de fusion = 98/100°C

RMN

1 ppm doublet (3H)    3,1 ppm massif (1 H)  
2,4 ppm singulet (6H)    5,5 ppm singulet échangeable (2H)  
2,9 ppm doublet (2H)    7,1 à 7,8 ppm aromatique (8H)

CCM

SiO<sub>2</sub>    éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>    90    Rf = 0,75  
MeOH    10

**b) Préparation du N,N'-ditosyl-bis (2-tosyloxyéthyl) éthylène diamine.**

Dans un ballon tricol de 500 cm<sup>3</sup> équipé d'un thermomètre, d'une garde à chlorure et d'une agitation magnétique, une solution de 162g de chlorure de tosyloxy dans 300 ml de pyridine est refroidie à 0°C, à l'aide d'un bain de glace et sel.

A cette température, en 2 h, 29,6g de bis (2-hydroxyéthyl) éthylènediamine sont ajoutés par portions. La température ne doit à aucun moment, excéder 5°C. Le mélange réactionnel est agité 4 h à cette température, laissé 48 h à 6/8°C au réfrigérateur puis 4h à température ambiante.

Le mélange réactionnel est jeté sur 1 l de glace + eau et 300 ml d'HCl concentré. Le produit est extrait avec 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Cette phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée à sec. Le résidu est repris à chaud dans 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Le produit cristallise. Il est essoré sur verre fritté, séché à 60°C 48 h.

Masse obtenue = 107,5 g

Rdt = 70%

Point de fusion = 138/140°C

RMN

2,4 ppm singulet (12 H)  
3,3 ppm singulet + triplet (8 H)  
4,2 ppm triplet (4 H)  
7,2 à 7,8 ppm massif (16 H)



## CCM

Plaques  $\text{SiO}_2$  éluant toluène 80  $R_f = 0,6$   
 5 acétone 20

## 10 c) Préparation du N,N',N'',N'''-tétraosyl-2-méthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane.

Dans un ballon tricol de 1 l, une solution de 17,5 g de N,N' ditosyldiamino 1,2-propane dans 500 ml de DMF sec, est agitée 1/4 d'heure à température ambiante. 33 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  préalablement pulvérisés sont ajoutés en suspension à cette solution. Cette suspension est portée à 55°C à l'aide d'un bain d'huile sous atmosphère inerte.

15 A cette température, et en 2 h, une solution de 35 g de N,N'-ditosyl-bis (2-tosyloxyethyl) éthylène diamine dans 200 cm<sup>3</sup> de DMF est ajoutée goutte à goutte. Après la fin de l'addition, le chauffage est poursuivi pendant 48 h. Le DMF est ensuite éliminé par distillation sous vide. Le résidu est repris dans un mélange eau/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le solvant est éliminé par distillation à l'évaporateur rotatif.

20 Le résidu est agité à chaud, dans 200 ml d'acétate d'éthyle. Le produit attendu cristallise. Il est essoré, puis séché à 60°C, sous vide 24 h.

Masse obtenue = 22,5 g

Rendement = 61 %

Point de fusion = 274/275°C

## RMN

25 1 ppm doublet (2 H)

2,2 ppm singulet (12 H)

3 à 3,8 ppm massif (15 H)

7,2 à 7,9 ppm massif (16 H) aromatique

30

## CCM

$\text{SiO}_2$  éluant toluène = 80  $R_f = 0,56$   
 35 acétone = 20

## d) Préparation du 2-méthyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane

40 Dans un tricol de 1 l équipé d'un thermomètre, d'un ballon d'argon et d'une agitation magnétique, une solution de 72,5 g du composé obtenu en c) dans 300 ml d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  à 98% est chauffée à 100°C pendant 48 h à l'aide d'un bain d'huile sous atmosphère inerte.

Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et additionné en 1 h à 800 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  refroidi à 0°C, à l'aide d'un bain d'éthylène glycol et de carboglace.

45 Le sulfate très hygroscopique précipite. Il est essoré soigneusement sous azote sur un verre fritté, puis solubilisé rapidement dans 200 ml d'eau. Cette solution est alcalinisée (NaOH en pastilles) puis extraite avec 5 x 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis évaporées à sec pour conduire à 15 g de produit brut très visqueux qui cristallise dans le temps.

Rendement = 90%

50 RMN

$\text{CDCl}_3$  1,1 ppm doublet (2 H)

Spectre dans +  $\text{D}_2\text{O}$  2,7 ppm 2 singulets en massif (19 H dont 4 échangeables)

55 CCM

Plaques  $\text{Al}_2\text{O}_3$  éluant BuOH 50  $R_f = 0,6$   
 60  $\text{H}_2\text{O}$  25  
 ACOH 11

## e) Préparation du complexe de l'acide 2-méthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique avec 2 KCl.

65 Dans un ballon tricol de 250 ml, une solution de 34 g d'acide chloroacétique, dans 150 cm<sup>3</sup> d'eau, est

refroidie à 10°C, dans un bain de glace. A cette température, on ajoute de 20 g de potasse pour salifier l'acide.

Le composé obtenu en d est ensuite solubilisé dans cette solution. Le mélange réactionnel est alors porté à 65°C à l'aide d'un bain d'huile.

A cette température, en 6 h, en maintenant le pH entre 8 et 10, une solution de 20 g de KOH dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau est additionnée précautionneusement.

Le chauffage est ensuite poursuivi 72 heures, puis le milieu réactionnel est acidifié à pH = 2,5 à l'aide d'HCl concentré.

Le complexe précipite. Il est essoré sur verre fritté, rincé avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séché à 60°C 18 h à l'étuve.

Masse obtenue = 30 g

Rendement = 66 %

Point de fusion > 300°C

f) Purification de l'acide 2-méthyl-1,4,7,10-tétra azacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique.

30 g de complexe obtenu en e sont mis en suspension en présence de 150 cm<sup>3</sup> de résine IRA 958 préalablement régénérée.

Après dissolution du complexe, cette suspension est placée en tête d'une colonne contenant 150 cm<sup>3</sup> de résine IRA 958.

L'élution est effectuée par une solution d'acide acétique à 5 % dans l'eau.

Les fractions contenant le produit attendu pur sont évaporées à sec afin d'éliminer entièrement l'acide acétique.

Masse obtenue = 18,4 g

Rendement = 89 %

Acidité = 100,3 % (4 équivalents) dosage avec NaOH 0,1 M.

CCM

SiO <sub>2</sub>	éluant	ACOET	12	Rf = 0,36
	Isopropanol		35	
	NH <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O		30	

Spectre de masse FAB pic de masse à M + 1 = 419.

Exemple 7 : Préparation d'une solution du complexe de gadolinium de l'acide

2-méthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane - N,N',N'',N'''-tétraacétique (sel de méthylglucamine).

On dissout 21 g (50 mmoles) du composé obtenu à l'exemple 6 et 9,05 g (25 mmoles) d'oxyde de gadolinium dans 50 ml d'eau bidistillée et dégazée à 70°C. Au bout d'une heure, la dissolution est terminée, le pH est voisin de 3. Après refroidissement, on ajuste à pH 7,3 avec de la méthylglucamine. On amène à 100 ml et on filtre sur une membrane millipore 0,22 µm. On obtient ainsi une solution ayant une teneur en Gd. de 0,5 mole/l. Cette solution a une viscosité à 20°C inférieure à 4 mPa.s, (Gd libre non détecté).

Exemple 8 : Préparation de l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-4,7,10-triacétique.

a) Préparation de l'acide N,N'-ditosyl-2,3-diaminopropionique.

A une solution de 46 g de soude dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute 40 g de monochlorhydrate d'acide 2,3-diamino propionique sous bonne agitation. 200 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique sont ajoutés puis, par portions, 110,5 g de chlorure de tosyloxy en 1 h. L'agitation est maintenue 12 h, le précipité formé est essoré puis claircé à l'eau et à l'éther éthylique. Le solide obtenu est mis en suspension dans 1 l d'eau puis acidifié avec HCl 6N. Après filtration et lavages à l'eau et à l'éther éthylique, le solide est séché 24 h à 60°C sous vide.

Masse obtenue : 76 g

Rendement : 65 %

Point de fusion : 200-201°C

CCM : SiO<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80 / MeOH 20

Rf : 0,5

RMN

- 2,4 ppm Singulet 6H (CH<sub>3</sub> du groupement tosyloxy)

- 2,8 ppm Massif 3H (CH<sub>2</sub>, CH de la chaîne diamino)

- 3,5 à 5 ppm Massif étalé 3H échangeables avec D<sub>2</sub>O

- 7,2 à 7,8 ppm Multiplet 8 H aromatiques

## b) Préparation du N,N'-ditosyl-2,3-diaminopropanol.

Dans un ballon tricol de 2 l, une suspension de 40 g du composé obtenu en b) dans 600 cm<sup>3</sup> de THF est agitée à 20°C, sous atmosphère anhydre et inerte (Argon).

Une solution de 500 ml de BH<sub>3</sub> : THF 1M est additionnée sous atmosphère inerte en 1/2 h. La température du milieu réactionnel s'élève jusqu'à 30°C. L'agitation est poursuivie 48 h. L'hydrolyse est effectuée précautionneusement avec 20 ml d'eau. Le THF est éliminé par distillation sous vide. Le résidu est extrait dans un mélange eau/éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis évaporée jusqu'à sécheresse. Le résidu est trituré dans l'éther isopropylique jusqu'à cristallisation. Après essorage et séchage 35 g de produit sont obtenus.

Rendement : 90 %

Point de fusion : 126-127°C

CCM : SiO<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90 / MeOH 10

Rf : 0,6

RMN

- 2,7 ppm Singulet "CH<sub>3</sub>" du tosylo (6H)  
 - 3 à 3,7 ppm Multiplet (7H dont 2 échangeables)  
 - 6,9 ppm Triplet OH alcool échangeable (1H)  
 - 7,3 à 7,9 ppm Multiplet aromatiques (8H)

## c) Préparation du N,N',N'',N'''-tétrasosyl-2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane.

Dans un ballon tricol de 2 l, sous argon, 35 g de composé obtenu en b) sont solubilisés dans 1 l de DMF anhydre, puis additionnés de 58,6 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhydre.

Cette suspension est agitée 1 h à température ambiante puis portée à 65°C à l'aide d'un bain d'huile. A cette température, une solution contenant 69 g de N, N'-ditosyl-bis (2-tosyloxyéthyl) éthylène diamine dans 600 cm<sup>3</sup> de DMF anhydre est additionnée goutte à goutte en 6 h. Le chauffage est maintenu à 65°C une nuit; le DMF est éliminé par distillation sous vide. Le résidu est repris dans un mélange de 400 ml d'eau et 400 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis évaporée à sec. L'huile résiduelle est solubilisée à 80°C dans 200 cm<sup>3</sup> de toluène puis laissée au réfrigérateur 48 h pour cristallisation. 24 g de produit sont obtenus.

Rendement : 32 %

Point de fusion : 143-145°C

CCM : SiO<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90 / AcOEt 10

Rf : 0,5

RMN

2,4 ppm Singulet 12 H CH<sub>3</sub> tosylo  
 3,2 à 4,1 ppm Massif 17 H CH<sub>2</sub> cycle + CH<sub>2</sub>-OH  
 7,2 à 8,1 ppm Multiplet 16 H Aromatiques

## d) Préparation du 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane.

20 g du composé obtenu en c) sont solubilisés dans 100 cm<sup>3</sup> d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 98 %. Cette solution est chauffée à 100°C pendant 48 h sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est refroidi puis ajouté goutte à goutte à 1 l d'éther éthylique réfrigéré à l'aide d'un bain de carboglace/acétone. Le précipité de sulfate de l'amine est essoré sur verre fritté puis clarifié à l'éther éthylique. Le solide est immédiatement solubilisé dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau, la solution est alcalinisée avec NaOH à pH > 12, et évaporée à sec. Après séchage sous vide du solide résiduel en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, le produit est extrait de 2 x 100 cm<sup>3</sup> de THF à reflux. Les fractions d'extraction évaporées conduisent à une huile incolore.

Masse obtenue : 4,5 g de base

Rendement : 90%

CCM : Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> BuOH 50 / Eau 25 / AcOH 11

Rf : 0,8

RMN (Spectre CDCl<sub>3</sub>)

2,8 ppm Singulet (17 H) + triplet

3,8 ppm Singulet échangeable (5 H)

## e) Préparation de l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane -4,7,10-triacétique.

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup> équipé d'une agitation magnétique chauffante, d'une sonde de température et d'une électrode de pH-mètre reliée à un pH-mètre analogique et d'un système d'addition de réactif corrélé au pH du milieu, une solution de 8,5 g du composé obtenu en d), 15,8 g d'acide 2-chloroacétique et 100 ml d'eau est neutralisée jusqu'à pH = 9,5 à l'aide d'une solution de 15,8 g de potasse dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange réactionnel est alors porté à 50°C à l'aide d'un bain d'huile durant 72 h. Le pH étant par ailleurs ajusté en permanence à 9,5 à l'aide d'une solution de potasse. Le mélange est refroidi, acidifié jusqu'à pH = 5, dilué à 500 cm<sup>3</sup> et élué sur une colonne de 500 cm<sup>3</sup> de résine IRA 958 échangeuse d'anions forte préalablement régénérée. Les produits d'alkylation se fixent sur la résine. Celle-ci est rincée à l'eau puis éluee avec des fractions d'acide acétique à 5%. Les fractions sont évaporées à sec. Le résidu est une poudre brute qui est purifiée sur colonne HPLC préparative de diamètre 40 chargée avec une silice greffée RP.18.

Mass obtenue : 3,5 g de produit pur  
 Rendement : 22 %  
 Point de fusion : 142-144°C  
 CCM : SiO<sub>2</sub> AcOEt 12 / Isopropanol 35 / NH<sub>4</sub>OH 30  
 R<sub>f</sub> : 0,35  
 Acidité : 198,7 % (2 vagues)  
 Dosage avec NaOH 0,1 M - corrigé de H<sub>2</sub>O  
 Spectre de mass FAB pic à M + 1 = 377

Exemple 9 : Préparation d'une solution du complexe de gadolinium de l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-4,7,10 triacétique.

Une suspension de 11,05 g de l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-4,7,10-triacétique et de 5,07 g d'oxyde de gadolinium dans l'eau bidistillée est chauffée à 80°C pendant 1 h. Après refroidissement, le pH est ajusté à 7,3 par ajout de soude et le volume ajusté à 100 ml. Le dosage du gadolinium total est réalisé par spectrométrie d'émission atomique (0,28 M L<sup>-1</sup>).

Exemple 10 : Préparation de l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane - 1,4,7,10-tétraacétique.

Dans un réacteur de 50 cm<sup>3</sup> équipé d'une agitation magnétique, une solution de 0,7g de l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-4,7,10-triacétique et 0,28 g d'acide chloracétique dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau est chauffée à 70°C.

Le pH amené à 10,5 à l'aide d'une solution de potasse, est maintenu à cette valeur 48 heures à 70°C. En fin de réaction, le pH est amené à 5, puis la solution est éluée sur une résine IRA 958.

Le ligand est chromatographié sur résine par élution à l'acide acétique à 5%.

Après évaporation à sec, le produit est purifié par HPLC préparative (silice greffée RP18). 0,15 g de ligand sont ainsi récupérés avec un rendement de 18%.

CCM (silice) éluant Acétate d'éthyle 12

Isopropanol 35 R<sub>f</sub> = 0,25  
 NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O 30

Spectre de masse FAB pic à M + 1 = 435.

Exemple 11 : Préparation de l'acide 2-(2-hydroxyéthyl) -1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N''' tétraacétique.

Ce ligand est obtenu selon le mode opératoire décrit aux exemples 8 et 10, pour la synthèse de l'acide 2-hydroxyméthyl 1,4,7,10-tétraazacyclododécane -N,N',N'',N'''-tétraacétique, à partir de l'acide 3,4-diamino butanoïque (S Kasina et al., 3 Med Chem, 29, 1933, 1986).

Exemple 12 : Préparation de l'acide 2-méthyl-1,4,7,10,13-pentaazacyclopentadécane-4,7,10,13-tétraacétique (produit 12a) et de l'acide 2-méthyl-1,4,7,10,13-pentaazacyclopentadécane-1,4,7,10,13-pentaacétique (produit 12b).

a) Préparation du 1,4,7,10,13-pentatosyl-2-méthyl-1,4,7,10,13-pentaazacyclopentadécane. Dans un tricol de 2 l muni d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, on charge 35,7 g (0,093 mole) de N,N'-ditosyl-1,2-diaminopropane, 75,7 g de carbonate de césium (0,23 mole) et 800 ml de DMF. Le milieu est mis sous argon puis chauffé à 75°C.

Une solution de 83g (0,012 mole) de 1,11-mésyloxy-3,6,9-tritosyl-3,6,9-triazaundécane synthétisé selon Richman and Atkins Organic Synthesis 58, p 86, dans 700 ml de DMF est ajoutée en 4 heures à 75°C.

Le milieu réactionnel est maintenu 48 heures à 75°C, puis est filtré et la solution est concentrée à s.c.

Le résidu est repris dans 700 ml d'éthanol, le solide est filtré puis repris à chaud dans 800 ml de toluène.

Le solide est filtré à température ambiante puis séché à 60°C.

On obtient :

M : 45,4 g

Rd : 49%

Analyse :

CCM : SiO<sub>2</sub> 60 F254 Merck

Eluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Acétone 98.2 R<sub>f</sub> 0,45

Spectre de masse

Méthode DCI (NH<sub>3</sub>)

Pic d masse à 999.

b) Préparation du 2-méthyl-1,4,7,10,13-pentaazacyclopentadécane.

44 g (0,044 mole) de composé obtenu en a) sont maintenus, 72 heures à 100°C dans 130 ml d'acid sulfurique concentré.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans un mélange à 0°C de 250 ml d'éther éthylique et 250 ml d'éthanol.

Le solide est filtré puis solubilisé dans 250 ml d'eau et traité au noir de carbone.

La solution est alcalinisée par de la soude puis extraite par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

La solution organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporée à sec.

L'amine ainsi obtenue peut être utilisée telle quelle ou bien sous forme de chlorhydrate.

On obtient :

M = 8,4 g sous forme base

M = 13,2 g sous forme 5 HCl Rd : 72,8%

Analyse du chlorhydrate

CCM :  $\text{Al}_2\text{O}_3$  F 254 Merck

Eluant : Ethanol/Isopropylamine 80.20 révélateur Iode Rf : 0,85

RMN :

= 1,7 ppm 3 H  $\text{CH}_3$

= 3,7 ppm 19 H  $\text{CH}_2$  et CH.

c) Préparation de l'acide 2-méthyl-1,4,7,10,13-pentaazacyclopentadécane-4,7,10,13-tétraacétique (produit 12a) et de l'acide 2-méthyl-1,4,7,10,13-pentaazacyclopentadécane-1,4,7,10,13-pentaacétique (produit 12b).

Dans un tricol de 500 ml, une solution de 25,7g (0,27 mole) d'acide chloracétique dans 50 ml d'eau est neutralisée à pH = 5 et à T < 10°C par de la potasse 5 M.

A cette solution, 10g de composé obtenu en b) (10,043 m mole) en solution dans 20 ml d'eau sont additionnés.

Le milieu est porté à 55°C et 50 ml de potasse 5 M sont ajoutés à pH 8,5 - 9,5 en 48 heures.

En fin d'addition, le chauffage est maintenu une nuit.

Le mélange réactionnel est refroidi et acidifié à pH = 3.

La solution est ensuite éluee sur 200 ml de résine DOWEX 50 w.

Par élution de la résine par 1 l d'une solution d'ammoniaque 1 M, on recueille 20 g de produit brut.

Le produit brut solubilisé dans 150 ml d'eau est élué sur 250 ml de résine IRA 958.

La résine est lavée à l'eau puis éluee avec 2 l d'acide acétique 0,1 M puis éluee avec 2 l d'acide acétique 0,8 M.

Par concentration de l'acide acétique 0,1 M, on obtient 9 g de produit 12a brut.

Par concentration de l'acide acétique 0,8 M, on obtient 2,5 g de produit 12b brut.

Les produits 12a et 12b sont ensuite purifiés par HPLC préparative sur silice RP18.

On obtient :

Produit 12a : M = 5 g

Produit 12b : M = 1,1 g

Rendement : 30%

Analyse :

CCM :  $\text{SiO}_2$  60 F 254 Merck

Eluant : Acétate d'éthyle/Isopropanol/ $\text{NH}_3$  (30%) / 12 - 35 - 30 /

Révélateur : Iode

Produit 12a Rf : 0,4

Produit 12b rf : 0,27

Dosage d'eau :

Produit 12a : KF : 1,8%

Produit 12b : KF : 2,8%

Dosage d'acidité par NaOH 0,1 M

Produit 12a : 2 acidités dosées

Titre : 99,6%

Produit 12b : 3 acidités dosées

Titre : 97,3%

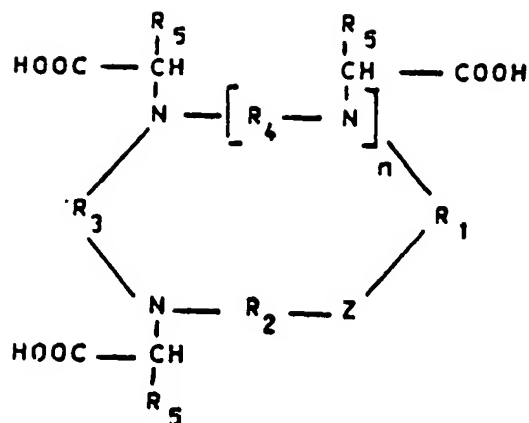
Spectres de masse FAB

12a pic à M + 1 = 462

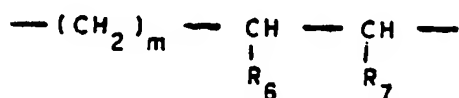
12b pic à M + 1 = 520

## R revendications

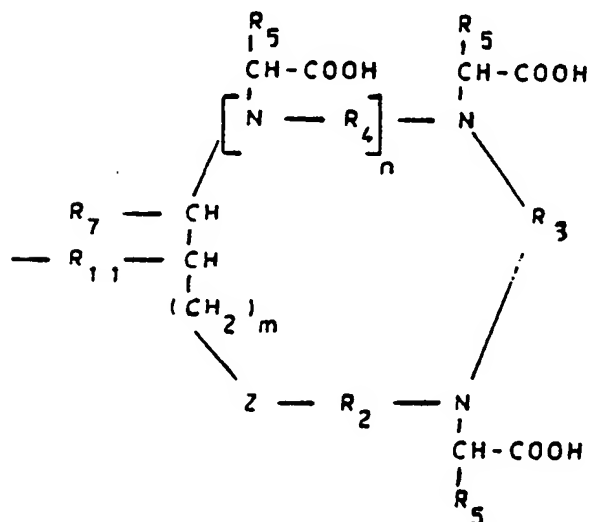
1. Ligands de formule :



dans laquelle  
 $\text{R}_1$  représente un radical de formule



$\text{R}_6$  étant choisi parmi un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  et un groupe polyhydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  et un groupe de formule

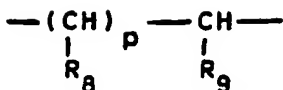


$\text{R}_{11}$  étant choisi parmi les groupes A et les groupes de formule  $-(\text{CH}_2)_t - \text{Y} - \text{A} - \text{Y} - (\text{CH}_2)_t -$   
A étant choisi parmi les groupes alkylène en  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , hydroxyalkylène en  $\text{C}_1\text{-C}_8$  et polyhydroxyalkylène en  $\text{C}_1\text{-C}_8$ .

Y étant choisi parmi  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-$  et  $-\text{O}-$  et  $t = 1 \text{ à } 4$ ,

$\text{R}_7$  étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  et un groupe polyhydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
 $m = 0$  ou  $1$

$\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$  identiques ou différents représentent un radical de formule



5

$R_8$  et  $R_9$  identiques ou différents étant choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

$p = 1$  ou  $2$

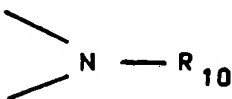
10

$n = 0, 1$  ou  $2$  et

$R_5$  est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et

Z est choisi parmi un atome d'oxygène et un groupe de formule

15



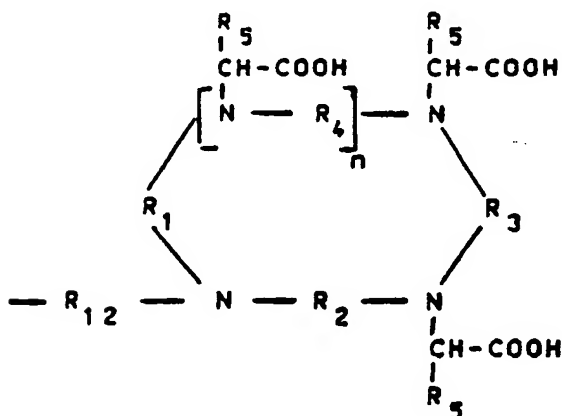
20

$R_{10}$  étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe de formule  $\begin{array}{c} \text{--- CH --- COOH} \\ | \\ R_5 \end{array}$ ,  $R_5$  ayant la

25

signification donnée précédemment, et un groupe de formule

30



35

40

45

$R_{12}$  étant choisi parmi les groupes alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hydroxyalkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> et polyhydroxyalkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ainsi que leurs sels.

2. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique.

50

3. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-hexyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique.

4. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-méthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique.

5. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-4,7,10-triacétique.

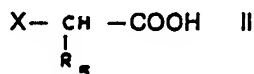
55

6. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique.

7. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-(2-hydroxyéthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique.

60

8. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule



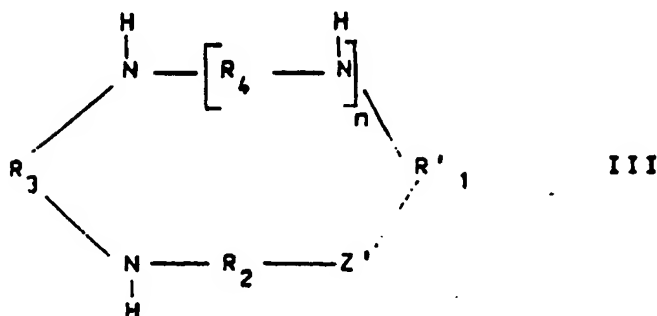
65

dans laquelle  $R_5$  a la signification donnée à la revendication 1 et X représente un groupe labile, ou un

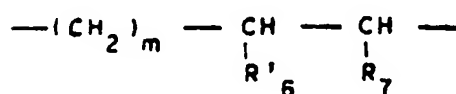
aldéhyde de formule



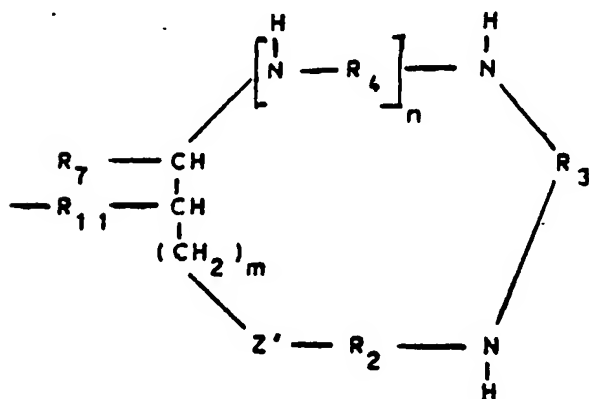
dans laquelle  $R_5$  a la signification donnée à la revendication 1 en présence d'acide cyanhydrique ou d'ions cyanure, avec une amine cyclique de formule



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , et  $n$  ont la signification donnée ci-dessus,  $R'1$  représente un radical de formule



$R'_6$  étant choisi parmi un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , un group polyhydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$  et un groupe de formule

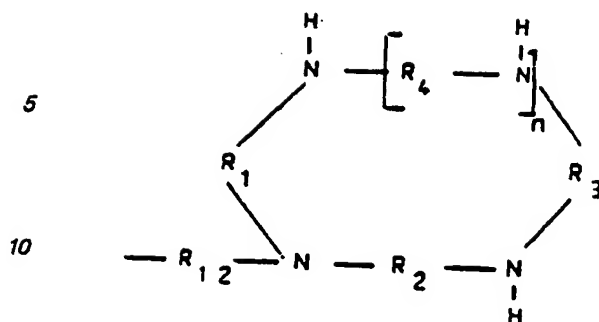


$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R'11$ ,  $m$ ,  $n$ , ayant la signification donnée ci-dessus, et  $Z'$  est choisi parmi un atome d'oxygène et un groupe de formule



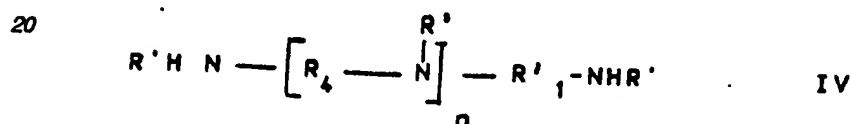
$R'_{10}$  étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , un groupe polyhydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , et un groupe de formule



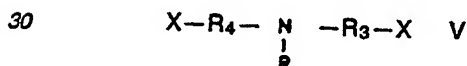


15  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_{12}$  et  $n$  ayant la signification donnée ci-dessus.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule III par réaction d'une polyamine de formule

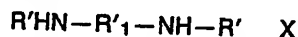


25 dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont la signification donnée à la revendication 8 et  $\text{R}'$  représente un groupe tosylé, mésyle ou benzène sulfonylé avec un composé de formule

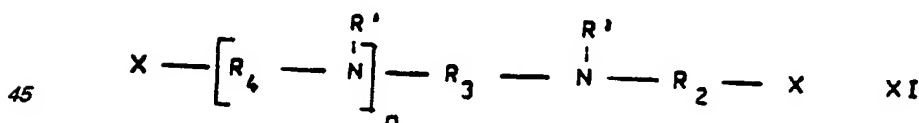


35 dans laquelle  $\text{R}_3, \text{R}_4$  et  $\text{R}'$  ont la signification donnée à la revendication 8 et  $\text{X}$  représente un groupe labile.

10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule III par réaction d'une diamine de formule



40 dans laquelle  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'$  ont la signification donnée à la revendication 8, avec un composé de formule



50 dans laquelle  $n, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$  et  $\text{R}'$  ont la signification donnée à la revendication 8 et  $\text{X}$  représente un group labile.

11. Complexes formés par des ligands de formule I selon la revendication 1, avec des ions métalliques choisis parmi les ions des lanthanides (numéros atomiques 57 à 71), les ions des métaux de transition (numéros atomiques 21 à 29) et les ions des métaux de numéro atomique 55, 56, 82 et 83, ainsi que les sels de ces complexes avec des bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables ou

55 12. Complexes selon la revendication 11, dans lesquels l'ion métallique est choisi parmi le gadolinium, l'eupromium, le dysprosium, le fer ( $\text{Fe}^{3+}$ ) et le manganèse ( $\text{Mn}^{2+}$ ).

13. Complexes selon la revendication 12 qui est le sel de méthylglucamine du complexe de gadolinium de l'acide 2,6-diméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane- $\text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -tétraacétique.

60 14. Complexe sel n la revendication 12 qui est le sel de méthylglucamine du complexe de gadolinium de l'acide 2-hexyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane- $\text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -tétraacétique.

15. Complexe selon la revendication 12 qui est le sel de méthylglucamine du complexe de gadolinium de l'acide 2-méthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane- $\text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -tétraacétique.

65 16. Complexe selon la revendication 12 qui est le complexe de gadolinium de l'acide 2-hydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-4,7,10 triacétique.

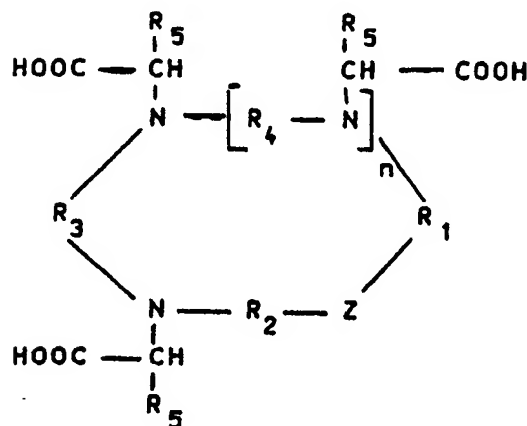
17. Composition de diagnostic administrable à l'homme, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins

un complexe selon l'une quelconque des revendications 11 à 16.

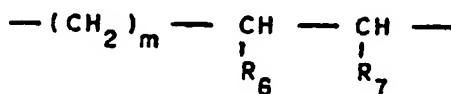
18. Composition selon la revendication 17, constituée par une solution dans un solvant aqueux du complexe.

**Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES**

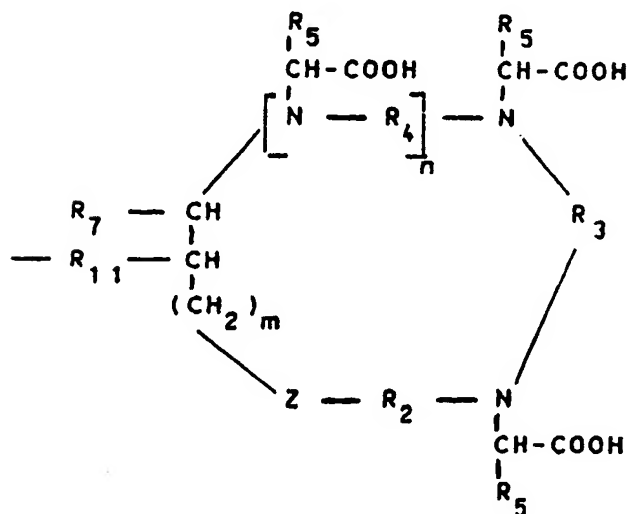
**1. Procédé de préparation de ligands de formule :**



dans laquelle  
R<sub>1</sub> représente un radical de formule



R<sub>6</sub> étant choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un group polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe de formule



R<sub>11</sub> étant choisi parmi les groupes A et les groupes de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Y-A-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-

A étant choisi parmi les groupes alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hydroxyalkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> et polyhydroxyalkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,

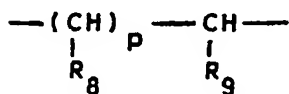
Y étant choisi parmi -C(=O)- et -O- et t = 1 à 4,

R<sub>7</sub> étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, un group hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe polyhydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

$m = 0$  ou  $1$

$R_2, R_3, R_4$  identiques ou différents représentent un radical de formul

5



10

$R_8$  et  $R_9$  identiques ou différents étant choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , et un groupe polyhydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ ,

$p = 1$  ou  $2$

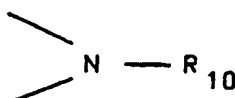
$n = 0, 1$  ou  $2$  et

15

$R_5$  est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , un groupe hydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$  et un groupe polyhydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , et

$Z$  est choisi parmi un atome d'oxygène et un groupe de formule

20



25

$R_{10}$  étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , un groupe polyhydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , un groupe de formule  $\begin{array}{c} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{COOH} \\ | \\ R_5 \end{array}$ ,  $R_5$  ayant la

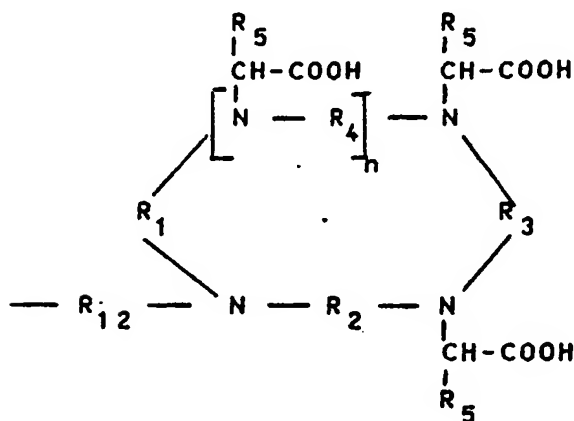
signification donnée précé-

30

35

40

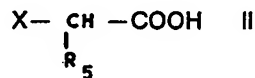
45



50

$R_{12}$  étant choisi parmi les groupes alkylène en  $C_1$ - $C_8$ , hydroxyalkylène en  $C_1$ - $C_8$  et polyhydroxyalkylène en  $C_1$ - $C_8$ ,

ainsi que leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule



55

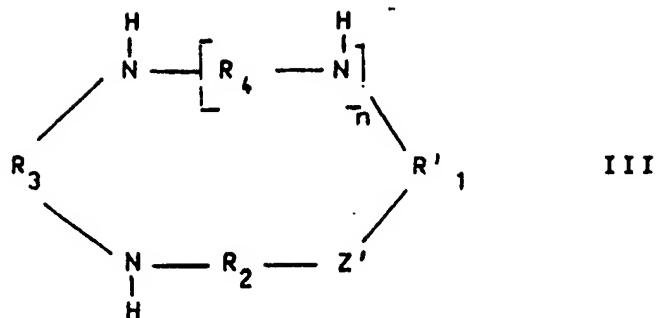
dans laquelle  $R_5$  a la signification donnée ci-dessus et  $X$  représente un groupe labile, ou un aldéhyde de formule



60

dans laquelle  $R_5$  a la signification donnée ci-dessus en présence d'acid cyanhydrique ou d'ions cyanure, avec une amine cyclique de formule

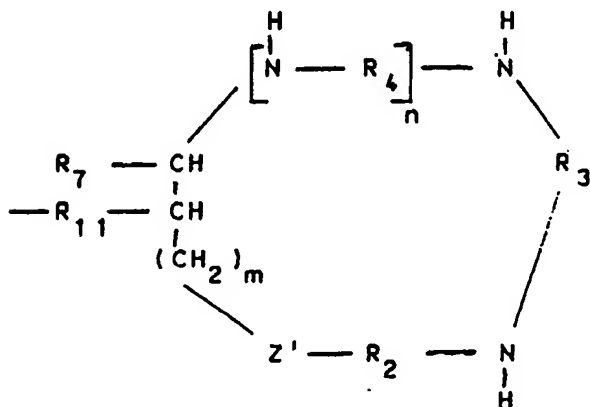
65



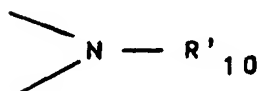
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , et  $n$  ont la signification donnée ci-dessus,  
 $R'_1$  représente un radical de formule



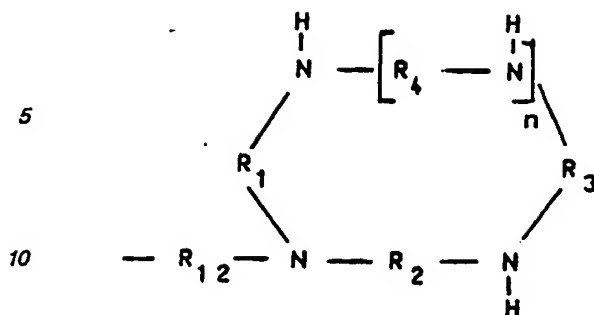
$R'_6$  étant choisi parmi un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe polyhydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  et un groupe de formule



$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_{11}$ ,  $m$ ,  $n$ , ayant la signification donnée ci-dessus, et  $Z'$  est choisi parmi un atome d'oxygène et un groupe de formule

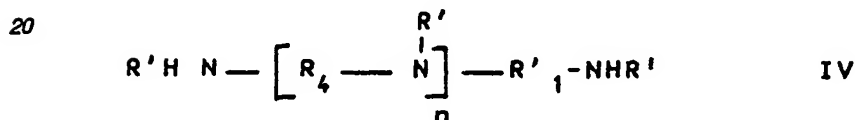


$R'_{10}$  étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_{14}$ , un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe polyhydroxyalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , et un groupe de formule

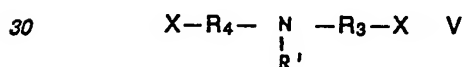


15  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{12}$  et  $n$  ayant la signification donnée ci-dessus.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule III par réaction d'une polyamine de formule

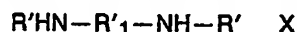


25 dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la signification donnée à la revendication 1 et  $R'$  représente un groupe tosyl, mésyle ou benzène sulfonyl avec un composé de formule

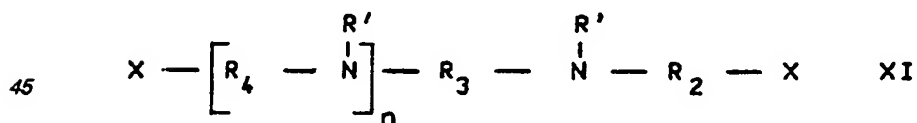


dans laquelle  $R_3, R_4$  et  $R'$  ont la signification donnée à la revendication 1 et  $X$  représente un groupe labil.

35 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule III par réaction d'une diamine de formule



40 dans laquelle  $R'_1$  et  $R'$  ont la signification donnée à la revendication 1, avec un composé de formule



50 dans laquelle  $n, R_2, R_3, R_4$  et  $R'$  ont la signification donnée à la revendication 1 et  $X$  représente un groupe labile.

4. Procédé de préparation de complexes formés par des ligands de formule I définie à la revendication 1, avec des ions métalliques choisis parmi les ions des lanthanides (numéros atomiques 57 à 71), les ions des métaux de transition (numéros atomiques 21 à 29) et les ions des métaux de numéro atomique 55, 56, 82 et 83, ainsi que les sels de ces complexes avec des bases minérales ou organiques pharmaceutiquement acceptables ou des aminoacides basiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir l

55 ligand avec un sel ou un oxyde des métaux dans un solvant aqueux et éventuellement on neutralise pour former un sel.

5. Procédé de préparation d'une composition de diagnostic administrable à l'homme, caractérisé en ce que l'on met un complexe tel que défini à la revendication 4 sous une forme pharmaceutiquement acceptable.

60